



Comportament dinàmic de biomarcadors com a factors pronòstics de supervivència en la sèpsia greu i xoc sèptic

Treball de recerca del programa de Doctorat de Medicina Interna de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Any 2011-2012. Convocatòria de setembre.

Presentat per [Gina Rognoni Amrein](#), llicenciada en Medicina per la Universitat Autònoma de Barcelona.

Director del treball: Dr.Jordi Vallès

Codirector: Dr.Josep-Maria Sirvent

Paraules clau:

sèpsia

xoc sèptic

biomarcadors

saturació venosa central

lactat

procalcitonina

RESUM

La sèpsia greu i el xoc sèptic constitueixen una de les principals causes de mort en les unitats de cures intensives. Els biomarcadors són elements importants per al diagnòstic i seguiment, i intenten ser marcadors pronòstics de la gravetat i mortalitat.

En aquest treball s'analitza en una cohort de pacients la dinàmica de paràmetres i biomarcadors com la febre, leucòcits, proteïna C reactiva, saturació venosa central d'oxigen, lactat i procalcitonina d'una forma seqüencial i sistemàtica durant les primeres hores de la sèpsia amb l'objectiu d'avaluar el seu poder discriminatiu en quant a pronòstic de supervivència.

ÍNDEX

1	INTRODUCCIÓ	4
1.1	Concepte de sèpsia i xoc sèptic	4
1.2	Biomarcadors i altres paràmetres utilitzats en la sèpsia	6
1.2.1	Febre	7
1.2.2	Leucòcits	7
1.2.3	Proteïna C reactiva	7
1.2.4	Saturació venosa central	7
1.2.5	Lactat	8
1.2.6	Procalcitonina	9
1.2.7	Citoquines	9
1.2.8	Proadrenomodulina	10
2	HIPÒTESI	11
3	OBJECTIU	12
4	MATERIAL I MÈTODES	13
4.1	Tipus d'estudi	13
4.2	Població estudiada	13
4.2.1	Criteris d'inclusió / exclusió	13
4.3	Requisits	13
4.4	Definició de les variables	14
4.5	Recollida de dades	15
4.6	Anàlisi estadístic	15
5	RESULTATS	17
5.1	Anàlisi de les característiques de base	17
5.2	Anàlisi de l'evolució dels paràmetres analitzats:	19
5.2.1	FEBRE, LEUCÒCITS i PCR:	19
5.2.2	SATURACIÓ VENOSA CENTRAL:	21
5.2.3	LACTAT:	22
5.2.4	PROCALCITONINA:	22
5.3	Determinació dels factors de risc	26
5.3.1	Anàlisi multivariant:	26
6	DISCUSSIÓ	28
7	CONCLUSIONS	31
8	BIBLIOGRAFIA	32

1 INTRODUCCIÓ

La sèpsia greu (disfunció orgànica secundària a infecció) i el xoc sèptic (sèpsia greu amb hipotensió no revertida amb les primeres mesures de ressuscitació amb fluids) segueixen constituint una de les principals causes de mort en les unitats de cures intensives a nivell mundial, similar a la mortalitat del politraumàtic, infart agut de miocardi o accident vascular cerebral. La incidència es difícil de determinar, però es coneix que augmenta al llarg dels anys.

A Espanya Esteban et al. [1] van observar una incidència de 333 casos de sèpsia per 100.000 habitants i any, amb una mortalitat hospitalària del 13% en la sèpsia, 28% en la sèpsia greu i 46% en el xoc sèptic. Amb aquestes xifres, constituiria la 5a causa de mort.

De forma progressiva, la sèpsia es veu associada cada vegada amb pacients més complexes, de major edat, en situacions més instrumentalitzades, estats d'immunosupressió o resistència a antibiòtics, fet que també comporta un augment dels costos per a l'atenció d'aquesta patologia.

S'ha demostrat que la velocitat i la assertivitat de les mesures terapèutiques inicials tenen una influència clau en el resultat.

Diferents estudis, iniciatives i la creació de *guidelines* [2,3] han estat realitzades per intentar millorar la supervivència dels pacients sèptics, la base dels quals rau en el diagnòstic i tractament precoç. La possibilitat d'establir un pronòstic o la detecció precoç de pacients amb un risc més elevat de mort poden ser essencials per intentar prevenir, frenar o revertir la progressió a la fallida multiorgànica i mort dels pacients.

1.1 CONCEPTE DE SÈPSIA I XOC SÈPTIC

La sèpsia i els seus diferents estadis s'han anat definint al llarg dels darrers 20 anys, passant per alteracions hemodinàmiques importants degudes a la progressió de la hipòxia tissular a causa d'un desequilibri entre les necessitats i l'aport d'oxigen als teixits. Aquest fet porta en conseqüència un increment de les demandes dels diferents aparells i sistemes i un estat d'hipercatabolisme, alliberant-se un seguit de mediadors al sistema circulatori.

Actualment els estadis de la sèpsia es troben ben definits per Levy et al. [4] a la *International Sepsis Definitions Conference* del SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS del 2001.

Es detallen seguidament alguns conceptes destacats:

- **Infecció:** agressió produïda per microorganismes amb invasió d'un teixit hoste.
- **Bacterièmia:** presència de microorganismes visibles en sang.
- **Síndrome de Resposta Inflamatòria Sistèmica (SIRS):**
 - Dos o més dels següents criteris:
 - Temperatura $<36^{\circ}\text{C}$ o $>38^{\circ}\text{C}$
 - Freqüència cardíaca > 90 batecs per minut
 - Freqüència respiratòria > 20 per minut o bé $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$
 - Recompte leucocitari > 12.000 cèl·lules/ mm^3 o < 4.000 cèl·lules/ mm^3 o $> 10\%$ de caïats.
- **Sèpsia:** SIRS associat a infecció (presència de microorganismes o invasió de teixits estèrils)
- **Sèpsia greu:** sèpsia amb algun dels següents ítems:
 - Disfunció aguda d'un o més òrgans
 - Hipoperfusió o hiperlactoacidèmia (inclou acidosi, oligúria, alteració aguda de l'estat mental)
 - Hipotensió (transitòria o persistent)
- **Xoc sèptic:** sèpsia greu amb hipotensió refractària a fluïdoteràpia i que requereix tractament vasoactiu.
- **Hipotensió:** tensió arterial sistòlica < 90 mmHg o una reducció de més de 40 mmHg respecte la TA sistòlica basal.
- **Síndrome de disfunció multiorgànica:** alteració aguda de les funcions orgàniques amb el que no pot ser mantinguda la homeòstasi. Pot ser primària, essent deguda a la pròpia infecció, o bé secundària, no deguda a la resposta per l'agressió sinó conseqüent a la resposta de l'hoste.

En la fisiopatologia de la sèpsia es produeix una inflamació generalitzada desencadenada per l'endotoxina o lipopolisacàrid dels bacteris gram negatius o bé de l'àcid lipoteicoic dels gram positius. Els sistemes humerals i cel·lulars són activats produint citoquines, molècules d'adhesió, activació del complement, etc. L'objectiu rau en crear una activitat proinflamatòria per tal d'activar i aproximar per

efecte quimiotàctic cap al focus el màxim nombre de cèl·lules immunològiques. Les conseqüències poden ser des de la capacitat del sistema immunitari a controlar el focus d'infecció, a provocar una inflamació generalitzada, o bé causar una resposta de l'organisme exagerada conduint a un estat d'immunosupressió i incapacitat per a la resposta a la infecció.

1.2 BIOMARCADORS I ALTRES PARÀMETRES UTILITZATS EN LA SÈPSIA

Els biomarcadors o marcadors biològics en la sèpsia constitueixen elements importants per al diagnòstic i seguiment de la sèpsia. Donat que no es disposa de cap prova *gold standard*, s'han proposat diferents marcadors al llarg del temps.

Un bon biomarcador d'infecció hauria de tenir les següents característiques [5,6]:

- fàcil d'utilitzar i interpretar
- objectiu
- ràpidament disponible
- reproducible
- amb bona sensibilitat i especificitat
- dinàmic (que presenti ràpids increments i disminucions)
- nivells independents de les patologies de base i no modificats per tractaments fora de les intervencions relacionades amb el control de la sèpsia
- variable contínua, no discreta
- bona correlació amb la severitat i mortalitat
- que la infecció prolongada o successives infeccions no l'"esgotin"
- econòmicament assequible
- fàcilment adquirible

Els biomarcadors no haurien de ser mai utilitzats sols, sempre s'han d'utilitzar en relació amb una avaluació clínica, radiològica i de laboratori completes, conjuntament amb un coneixement de la seva biologia, punts forts i limitacions [7].

1.2.1 FEBRE

No es tracta d'un biomarcador com tal, però la regulació de la temperatura constitueix un més dels elements d'homeòstasi interna, veient-se afectada en la majoria de vegades en el context d'infeccions. Degut a la seva facilitat de detecció ha estat històricament un dels símptomes guia en les infeccions, malgrat actualment es disposa d'elements molt més evolucionats. Té com a limitacions el fet que s'altera tant per hipotèrmia com per hipertèrmia, i es tracta d'un signe molt inespecífic i susceptible a modificació per molts elements externs.

1.2.2 LEUCÒCITS

Constitueixen la primera línia de defensa a l'agressió i responen produint mediadors endògens inflamatoris, les citoquines. Són fàcilment determinables en el context hospitalari i sovint es disposa del seu valor immediatament, però posseeixen una sensibilitat i especificitat baixes, podent ser modificats en contextos no infecciosos.

1.2.3 PROTEÏNA C REACTIVA

Proteïna de fase aguda exclusivament de sintetització hepàtica en resposta a la interleukina-6 i vitamina K dependent. S'eleva davant qualsevol procés inflamatori no específic de fase aguda en funció de la intensitat de l'estímul i la capacitat de síntesi [8]. Inicia el seu augment entre les 5-6 hores després de l'agressió, doblant la seva concentració cada 8 hores i amb un pic màxim a les 36-50 hores i un temps de vida mitja d'un 19 hores [9]. A pesar del seu extens ús com a contrapunt es veu modificada la seva concentració en estats d'immunosupressió, també els induïts per corticoids o bé l'hepatopatia. Té una sensibilitat i especificitat aproximades del 90% i 80 respectivament.

1.2.4 SATURACIÓ VENOSA CENTRAL

La saturació venosa central d'oxigen ($S_{vc}O_2$) i la saturació venosa mixta d'oxigen ($S_{v}O_2$) son variables de gran transcendència ja que avaluen de manera integral els determinants de la relació entre l'aport i el consum d'oxigen (DO_2/VO_2) i

per tant, de la oxigenació tissular. Ambdues ($SvcO_2$ i SvO_2) no són equivalents, però sí semblants, pel que s'ha demostrat que poden ser d'utilitat clínica [10].

Les xifres de SvO_2 reflexen:

$SvO_2 > 70\% \rightarrow$ extracció normal, disponibilitat $O_2 >$ demanda O_2

SvO_2 70-50% \rightarrow extracció compensatòria, increment de la demanda O_2 o descens de la disponibilitat d' O_2

SvO_2 50-30% \rightarrow extracció màxima, inici d'acidosis làctica, disponibilitat $O_2 <$ demanda O_2 .

$SvO_2 < 25\%$ Mort cel·lular

Donades aquestes xifres, s'ha proposat que aquest paràmetre sigui un objectiu clau en la ressuscitació inicial en la sèpsia greu i xoc sèptic, amb el que mantenir durant les primeres hores una $SvO_2 > 70\%$ es relaciona amb una major supervivència [11].

1.2.5 LACTAT

Reconegut valor que informa sobre la correcta oxigenació i metabolisme del teixits, el lactat és capaç d'aportar informació de la hipòxia tissular. La determinació tant en sang venosa com arterial mostra valors semblants, pel que la seva determinació en el pacient sèptic crític, conjuntament amb una relativa facilitat per a nivell de laboratori, fan que sigui un paràmetre de gran interès en la sèpsia.

Els seus valors de normalitat són inferiors a 2mmol/L o 18mg/dL, augmentant de forma coneguda en l'exercici i en l'augment de consum d'oxigen pels teixits o bé disminució del seu aport a l'augmentar la glucòlisi anaeròbia, que és menys ATP i produeix acúmul d'hidrogenions (H^+), produint finalment una hiperlactacidosis.

Sovint doncs, unes xifres elevades de lactat poden ser detectades abans de les manifestacions sistèmiques macrohemodinàmiques en la situació de sèpsia, havent-se ja relacionat amb la magnitud d'hipoperfusió i severitat del xoc.

La limitació d'aquest valor es troba en que es tracta d'una variable hemodinàmica, doncs que pot ser alterada per altres tipus de xoc diferents del sèptic, com poden ser l'hemorràgic o cardiogènic.

El concepte d'aclariment o *clearance* de lactat (Δ lactat), avaluat segons la següent fórmula ha estat ja estudiat per diferents autors.

$$\Delta \text{ lactat} = \frac{\text{lactat inicial} - \text{lactat final}}{\text{lactat inicial}}$$

Valors d'aclariment o clearance de lactat (Δ lactat) d'un descens entre un 5 i un 10% s'ha relacionat amb una millor supervivència [12].

1.2.6 PROCALCITONINA

La procalcitonina és un pèptid precursor de la calcitonina, de síntesi tiroïdal, que en pacients sans té valors pràcticament indetectables. Els seus valors s'eleva en les infeccions, assolint valors màxims especialment en les infeccions bacterianes, quan la producció habitual es veu augmentada per la síntesi extratiroïdal, inclús també en pacients immunodeprimits.

Sembla que pot tenir major especificitat, valors predictius positiu i negatiu respecte la PCR per a les infeccions.

La seva medició pot fer-se de manera semiquantitativa mitjançant establiment de categories (habitualment uns rangs entre <0,5ng/mL , 0,5-2ng/mL i >10ng/mL) o quantitativa, que s'han associat a major gravetat de la sèpsia [13,14].

La cinètica de la procalcitonina permet la seva detecció de forma molt precoç, sobre les 3-4 hores després de l'agressió, amb un pic màxim al voltant de les 14-24 hores i un temps de vida mitja entre les 22 i 35 hores [15].

La seva limitació es troba en que no és una prova disponible fàcilment a tots els centres ni departaments, així com s'ha demostrat que es modifica substancialment la seva cinètica i concentració en presència de fracàs renal [16,17,18].

Darrerament, l'estudi PRORATA [19] multicèntric a nivell europeu conjuntament amb altres estudis [20,21], suggereixen la utilització d'aquest biomarcador com a un bon indicador de la resposta al tractament antibiòtic, tant pel que fa a modificació d'un tractament que no està sent eficaç en cas de mantenir-se persistentment elevada, com sospita de nova infecció en elevar-se, o bé possibilitat d'aturar el tractament antibiòtic en cas de descens clar per tal d'evitar resistències antibiòtiques.

1.2.7 CITOQUINES

Molècules mediadores de la immunitat natural, durant molts anys han estat estudiades en el context infecció i de la sèpsia. N'hi ha en gran nombre, però

especialment han estat estudiades les interleuquines, concretament IL-6 i IL-8, però que estan menys a l'abast de la pràctica clínica habitual [22,23].

1.2.8 PROADRENOMODULINA

L'adrenomodulina és un pèptid produït en diferents teixits amb funcions metabòliques, immunomoduladores i efectes vasculars amb accions bactericides i de regulació del complement, pel que es coneix la seva relació i poder com a biomarcador en la sèpsia. Com a limitació presenta una important dificultat tècnica per a la determinació plasmàtica deguda a l'alta unió a proteïnes i ràpid aclariment. Actualment però un dels seus fragments en el que ràpidament es degenera, la Mild-regonal-proadrenomodulina (MR-proADM) pot ser més fàcilment determinat, malgrat encara no és a l'abast de la clínica diària fora dels treballs d'investigació [24].

En aquest estudi, s'han realitzat extraccions per a la determinació de la proADM, però que encara no han pogut ser analitzades.

Coneixent les característiques dels diferents biomarcadors, disposem de paràmetres típicament utilitzats en la pràctica clínica, però que no semblen ser discriminatius en quant a supervivència, com la febre i la leucocitosi, altres paràmetres de resposta ràpida com poden ser el lactat o la saturació venosa central, que ens haurien de donar capacitat d'avaluar la resposta inicial a les mesures de ressuscitació immediates, i finalment d'altres que podrien donar informació a més llarg termini sobre l'evolució de la sèpsia, com és la PCR o la procalcitonina.

Analitzant la dinàmica de cada un d'aquests biomarcadors es pretén estudiar el seu comportament en el temps, i en funció d'aquesta dinàmica establir proves amb poder discriminatiu per al pronòstic de supervivència.

L'objectiu d'aquest treball de recerca és estudiar en una cohort de pacients amb sèpsia greu i xoc sèptic el comportament dinàmic en l'evolució durant les primeres hores dels biomarcadors principals dels que disposem mitjançant una determinació seriada i sistemàtica després del diagnòstic i inici de les mesures de suport en l'àmbit de la medicina intensiva.

Concretament s'avaluaran:

- Febre, leucòcits i PCR a les 0,24 i 72 hores.
- Saturació venosa central d'oxigen a les 0 i a les 6 hores.
- Lactat a les 0, 6, 24 i 72 hores.
- Procalcitonina a les 0, 24 i 72 hores.

S'estudiarà la dinàmica de cada una de les variables i si hi ha diferències entre aquestes entre supervivents i no supervivents.

Per últim, s'intentaran identificar els factors de risc associats a la mortalitat i les variables amb poder discriminatiu en quant al pronòstic de supervivència.

4 MATERIAL I MÈTODES

4.1 TIPUS D'ESTUDI

Es tracta d'un estudi prospectiu observacional on s'estudia una cohort de pacients que ingressen de forma consecutiva al Servei de Medicina Intensiva de l'Hospital Universitari de Girona Dr.Josep Trueta des del novembre del 2011 al febrer del 2012 amb el diagnòstic de sèpsia greu o xoc sèptic.

4.2 POBLACIÓ ESTUDIADA

El Servei de Medicina Intensiva consta de 18 llits per a pacients crítics, tractant-se d'una unitat polivalent d'un hospital universitari de segon nivell i 400 llits, que proporciona l'assistència a una població de gairebé 800.000 habitants, principalment de la regió sanitària de la província de Girona.

4.2.1 CRITERIS D'INCLUSIÓ / EXCLUSIÓ

S'han inclòs tots els pacients que van ingressar al Servei de Medicina Intensiva des del novembre del 2011 al febrer del 2012 amb el diagnòstic de sèpsia greu o xoc sèptic segons la definició de la conferència de consens SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS del 2001 [4]. També s'han inclòs pacients que durant la seva estada a Medicina Intensiva, presentaren de nou aquest diagnòstic.

Com a criteris d'exclusió, s'han refusat els pacients amb una esperança de vida menor de 24h en el moment d'ingrés o bé en situació terminal o irreversible, així com també als menors de 16 anys.

4.3 REQUISITS

Per tal de poder avaluar l'evolució dels pacients, un requisit fonamental ha estat el compliment de les recomanacions de la *Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008* [2], basades en

el monitoratge i ressuscitació adequades, especialment pel que fa a les 6 primeres hores del maneig [25].

El temps “0” s'ha establert en el moment en què un metge de la unitat de Medicina Intensiva feia el diagnòstic de sèpsia greu o xoc sèptic, podent-se realitzar una extracció per a determinació de biomarcadors i iniciant-se immediatament les mesures de ressuscitació adequades.

4.4 DEFICINCÍO DE LES VARIABLES

En la recollida de dades, s'han estudiat les següents variables:

- Sexe
- Edat
- Pes
- Data d'ingrés
- Data d'alta Medicina Intensiva
- Dies d'estada a Medicina Intensiva
- Dies d'estada hospitalària
- Data d'èxitus (si és el cas)
- Presència de comorbiditats: enolisme, tabaquisme, hipertensió, diabetis, dislipèmia, obesitat, immunosupressió, cardiopatia, pneumopatia, alteracions neurològiques, hepatopatia, insuficiència renal
- Escales de gravetat a l'ingrés: APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*), SAPS II (*Simplified Acute Physiology Score II*) i SOFA (*Sepsis-related Organ Failure Assessment score*), aquest darrer mesurat també a les 24 i 72 hores.
- Determinacions a les 0, 6, 24 i 72 de l'ingrés de:
 - Valors analítics: leucòcits, PCR, saturació venosa central, lactat, procalcitonina quantitativa (mitjançant *electrohemiluminiscense immunoassay* (ECLIA) de BRAHMS®). Altres dades: temperatura.
- Classificació: sèpsia greu o xoc sèptic
- Focus de la sèpsia
- Resultat dels cultius a l'ingrés o inici de la sèpsia

- Microorganisme/s aïllat/s
- Sèpsia relacionada amb el sistema sanitari (si és el cas)
- Antibioteràpia administrada
- Encert en l'antibioteràpia després de l'arribada dels cultius
- Desescalada terapèutica (si és el cas)

4.5 RECOLLIDA DE DADES

La recollida de dades s'ha realitzat amb el full de càlcul Excel®, on s'han codificat totes les dades per poder ser posteriorment transformades i analitzades per SPSS®.

4.6 ANÀLISI ESTADÍSTIC

S'ha realitzat un anàlisi estadístic descriptiu de les variables demogràfiques i les escales de gravetat i de sèpsia de tot el grup de pacients inclosos a l'estudi. S'han realitzat diferents anàlisis comparatius entre els pacients supervivents i els no supervivents als 28 dies utilitzant el test de χ^2 de Pearson o el test exacte de Fisher per a variables qualitatives i la *t* de Student o la *U* de Mann-Whitney per a variables quantitatives, segons si la distribució era paramètrica o no paramètrica, valorada prèviament amb la prova de Kolmogorov-Smirnov.

També s'han realitzat corbes de supervivència representant la mortalitat als 28 dies, construïdes amb el mètode de Kaplan-Meier o Kruskal-Wallis (aquest últim per a més de 2 variables) i s'han comparat amb el test de log rank de Mantel-Haenszel.

S'ha realitzat una estimació d'odds ratio (OR), amb els intervals de confiança del 95%, dels factors predictius respecte a l'efecte mortalitat als 28 dies mitjançant regressió logística múltiple. S'han considerat per al model multivariant les variables amb $p < 0.3$ en l'anàlisi bivariant i de forma indiscutible procalcitonina, lactat arterial de forma combinada juntament a variables d'ajust com APACHE II, com possible factor de confusió en l'associació entre marcadors biològics i mortalitat. Les proves s'han considerat significatives amb valors de $p < 0.05$. S'ha avaluat el poder discriminador del model final mitjançant l'estimació de l'àrea sota la corba (AUC) de

la corba ROC (*Receiver Operating Characteristic*) a partir dels valors predictius de les variables per a tots els pacients analitzats. La calibració del model de regressió s'ha evaluat amb la *R2 de Nagelkerke* i la bondat d'ajust amb la *prova de Hosmer i Lemeshow*.

Els càlculs estadístics s'han realitzat a partir d'una base de dades construïda en un full d'Excel®, depurada i finalment analitzada mitjançant el programa *Statistical Package for the Social Sciences* versió 12.0 (SPSS®, Chicago, IL).

5 RESULTATS

5.1 ANALISI DE LES CARACTERISTIQUES DE BASE

El total de pacients que han pogut ser analitzats ha estat de 42 individus.

Seguidament s'analitzen les característiques clíniques dels pacients segons la mortalitat als 28 dies:

Característiques	NO supervivents	supervivents	p
Sexe home, N (%)	10 (66,7%)	17 (63,0%)	0,810
Edat (anys), mitjana (DE)	66,93 (11,31)	58,96 (17,55)	0,082
Pes (Kg), mitjana (DE)	77,34 (13,76)	75,52 (12,71)	0,668
Dies d'estada a Med.Intensiva (dies), mitjana (DE)	11,07 (8,77)	11,78 (18,22)	0,866
Dies d'estada hospitalària (dies), mitjana (DE)	11,60 (9,01)	29,67 (22,58)	0,001
APACHE II (punts), mitjana (DE)	21,20 (6,36)	18,63 (7,50)	0,269
SAPS II (punts), mitjana (DE)	52,47 (15,42)	40,19 (14,92)	0,016
SOFA 0h (punts), mitjana (DE)	7,60 (3,64)	6,89 (3,24)	0,518
SOFA 24h (punts), mitjana (DE)	7,87 (3,79)	4,96 (3,48)	0,016
SOFA 72h (punts), mitjana (DE)	5,55 (3,39)	3,24 (2,74)	0,064
Enolisme, N (%)	5 (33,3%)	4 (14,8%)	0,156
Tabaquisme, N (%)	5 (33,3%)	11 (40,7%)	0,636
Hipertensió, N (%)	9 (60,0%)	12 (44,4%)	0,334
Diabetis, N (%)	1 (6,7%)	7 (25,9%)	0,128
Dislipèmia, N (%)	7 (46,7%)	12 (44,4%)	0,890
Obesitat, N (%)	3 (20,0%)	7 (25,9%)	0,666
Immunosupressió, N (%)	2 (13,3%)	4 (14,8%)	0,895
Cardiopatia, N (%)	2 (13,3%)	6 (22,2%)	0,482
Pneumopatia, N (%)	4 (26,7%)	8 (29,6%)	0,839
Alt.neurològiques, N (%)	2 (13,3,7%)	2 (7,4%)	0,531

Hepatopatia, N (%)	2 (13,3%)	2 (7,4%)	0,531
Insuficiència renal, N (%)	1 (6,7%)	1 (3,7%)	0,666
Grau de sèpsia, N (%)			
Sèpsia greu	0 (0%)	13 (48,1%)	0,001
Xoc sèptic	15 (100%)	14 (51,9%)	
Focus de sèpsia, N (%)			
Respiratori	4 (26,7%)	3 (11,1%)	0,113
Parts toves	0 (0,0%)	4 (14,8%)	
Abdominal	9 (60,0%)	11 (40,7%)	
Urinari	0 (0,0%)	3 (11,1%)	
Trauma	1 (6,7%)	0 (0,0%)	
ORL	0 (0,0%)	2 (7,4%)	
Tòrax	1 (6,7%)	0 (0,0%)	
Desconegut	1 (6,7%)	0 (0,0%)	
Hemocultius +, N (%)	6 (40,0%)	11 (40,7%)	0,963
Urocultius +, N (%)	3 (20,0%)	5 (18,5%)	0,907
Aspirat traqueal +, N (%)	5 (33,3%)	5 (18,5%)	0,280
Relació amb el sistema sanitari, N (%)	5 (33,3%)	8 (29,6%)	0,804

- Segons les **característiques de base:** en l'anàlisi dels paràmetres analitzats no existeixen diferències significatives entre els grups en quant a sexe, pes o edat.
- Segons els **antecedents patològics previs:** tampoc s'observen diferències entre els grups segons presentin antecedents com enolisme, tabaquisme, hipertensió arterial, diabetis, dislipèmia, obesitat, estat d'immunosupressió, cardiopatia, pneumopatia, alteració neurològica prèvia, hepatopatia o insuficiència renal.
- Influència dels antecedents del **focus d'infecció:** en quant a el focus de la sèpsia, no hi ha diferències significatives.
- Segons els **resultats dels cultius:** La presència d'hemocultius, urinocultius, mostres respiratòries positius tampoc s'han relacionat amb una major mortalitat.

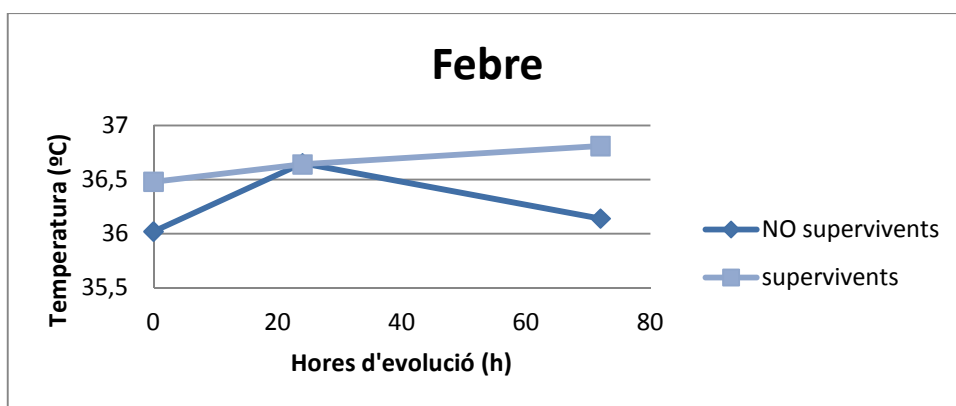
- Segons l'origen intra o extrahospitalari: la sèpsia relacionada amb el sistema sanitari, no ha presentat major mortalitat en aquest grup de pacients.
- Segons el grau de sèpsia: en aquest cas sí que s'observa una diferència significativa en quant a mortalitat entre el grup de pacients amb xoc sèptic respecte els que presentaven sèpsia greu, presentant major mortalitat els pacients amb xoc sèptic.
- Segons la gravetat d'escala pronòstica:
 - APACHE II: sense diferències significatives entre els grups.
 - SAPS II: en aquest grup de pacients, el SAPS II en el grup de no supervivents era més elevat que en el grup de supervivents de forma estadísticament significativa.
 - SOFA inicial: sense diferències significatives entre els grups.

5.2 ANÀLISI DE L'EVOLUCIÓ DELS PARÀMETRES ANALITZATS:

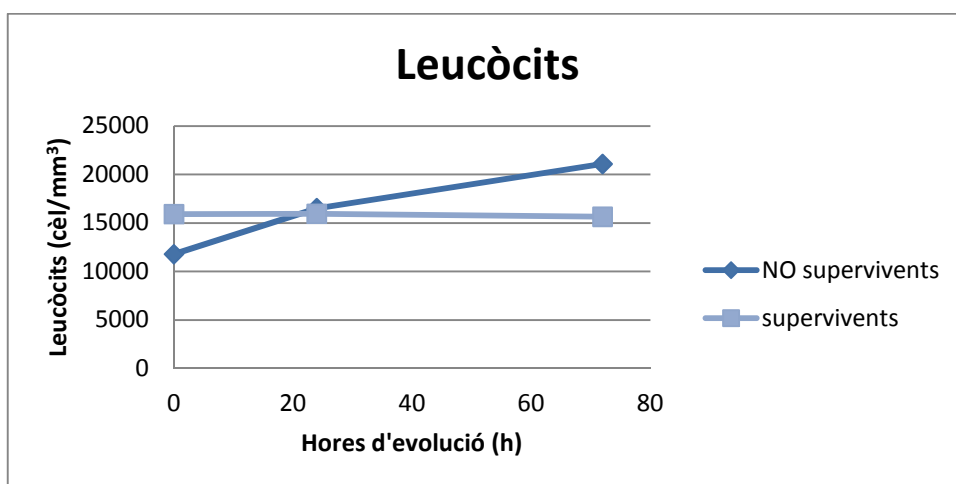
5.2.1 FEBRE, LEUCÒCITS I PCR:

Cap dels 3 valors presenta canvis significatius entre els grups en les diferents determinacions seriades.

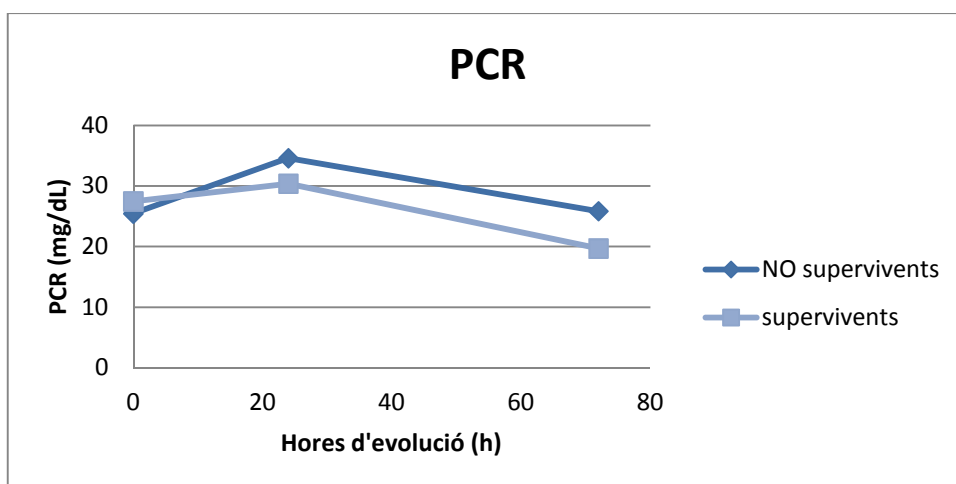
FEBRE (°C)	NO supervivents	supervivents	p
0h, mitjana (DE)	36,02 (1,78)	36,48 (1,33)	0,341
24h, mitjana (DE)	36,65 (1,55)	36,64 (0,88)	0,981
72h, mitjana (DE)	36,14 (1,64)	36,81 (0,84)	0,106



LEUCÒCITS (cèl·lules/mm ³)	NO supervivents	supervivents	p
0h, mitjana (DE)	11.786 (10.006)	15.911 (10.116)	0,211
24h, mitjana (DE)	16.521 (11.022)	15.944 (9.422)	0,862
72h, mitjana (DE)	21.083 (10.093)	15.644 (10.417)	0,142

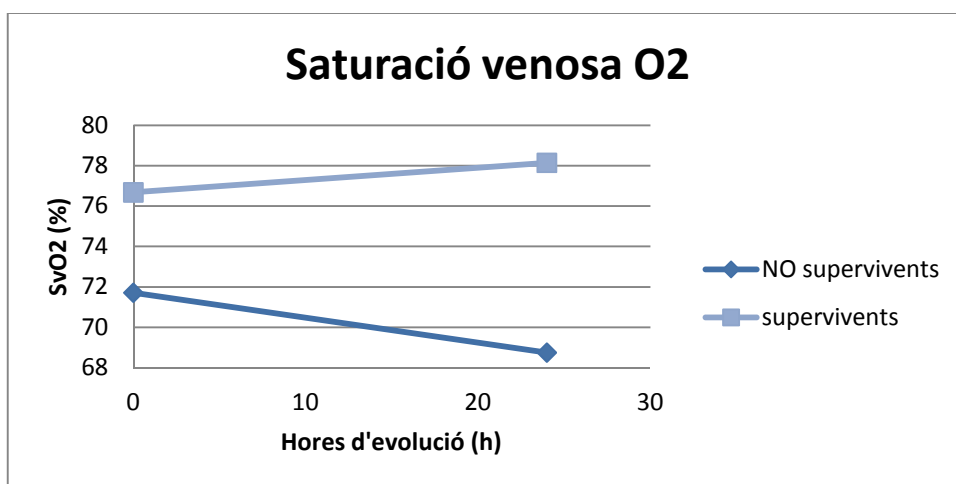


PCR (mg/dL)	NO supervivents	supervivents	p
0h, mitjana (DE)	25,45 (14,47)	27,46 (16,26)	0,693
24h, mitjana (DE)	34,59 (14,43)	30,39 (12,83)	0,347
72h, mitjana (DE)	25,85 (9,55)	19,69 (9,60)	0,078



5.2.2 SATURACIÓ VENOSA CENTRAL:

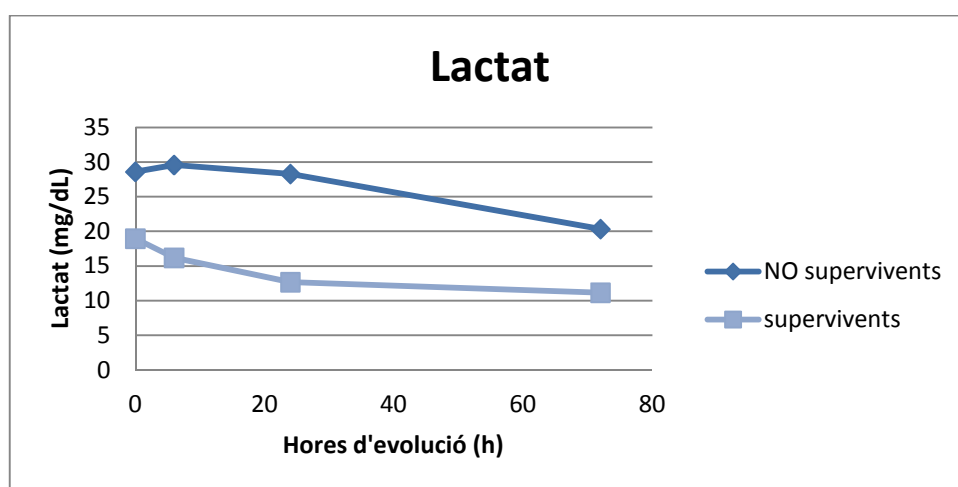
Saturació venosa central (%)	NO supervivents	supervivents	p
0h, mitjana (DE)	71,71 (9,13)	76,68 (9,37)	0,118
6h, mitjana (DE)	68,75 (10,47)	78,14 (9,29)	0,012



En aquest cas, es pot observar que els supervivents presenten una saturació venosa central a les 6 hores significativament superior.

5.2.3 LACTAT:

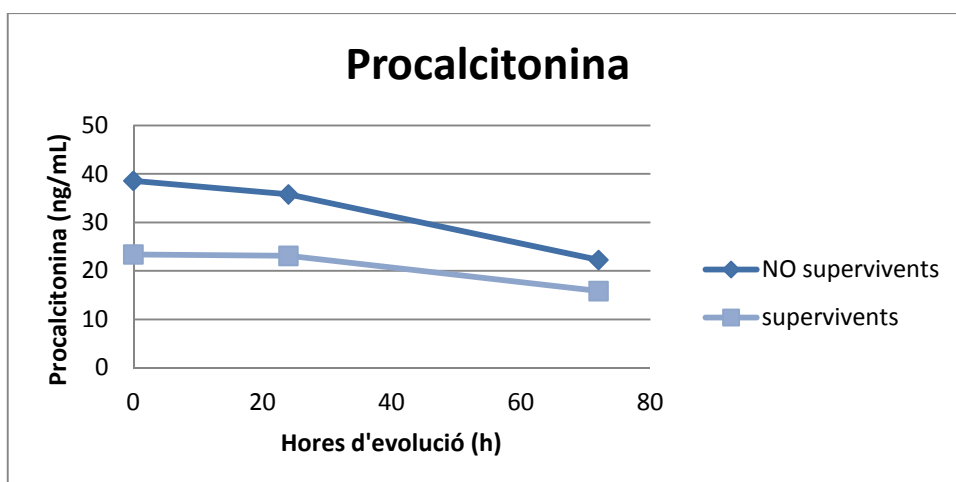
LACTAT (mg/dL)	NO supervivents	supervivents	p
0h, mitjana (DE)	28,60 (18,56)	18,96 (14,73)	0,072
6h, mitjana (DE)	29,60 (19,89)	16,19 (11,07)	0,026
24h, mitjana (DE)	28,29 (24,59)	12,67 (6,49)	0,035
72h, mitjana (DE)	20,33 (13,87)	11,16 (5,92)	0,088



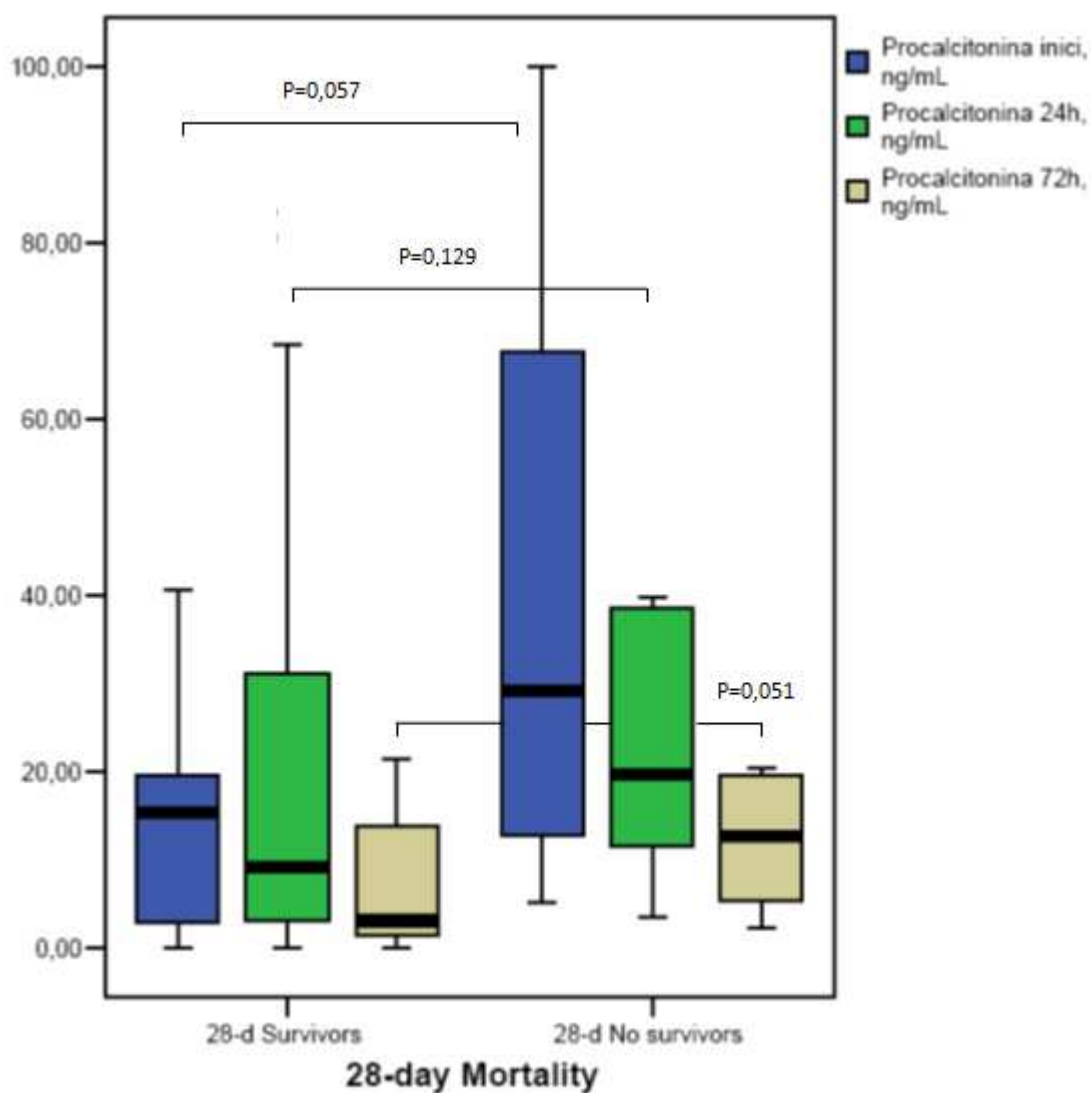
Es pot observar que les xifres de lactat a les 6 i 24 hores són significativament inferiors en els supervivents.

5.2.4 PROCALCITONINA:

PROCALCITONINA (ng/mL)	NO supervivents	supervivents	p
0h, mitjana (DE)	38,58 (34,38)	23,40 (30,35)	0,146
24h, mitjana (DE)	35,79 (34,09)	23,11 (29,25)	0,231
72h, mitjana (DE)	22,27 (29,44)	15,85 (22,08)	0,300



Al tractar-se de distribucions no normals, s'ha realitzat el *test de Kruskal Wallis*, amb el que agrupant la variable mortalitat als 28 dies, obtenim el diagrama de caixes següent:



La taula següent mostra des medianes i rang interquartil per cada grup:

Procalcitonina (ng/mL)	NO supervivents	supervivents	p
0h, mediana (p25-75)	29,24 (8,96-76,34)	15,39 (2,61-19,77)	0,057
24h, mediana (p25-75)	19,73 (5,19-39,76)	9,17(2,39-36,00)	0,129
72h, mediana (p25-75)	12,67 (3,19-20,4)	3,11 (1,46-17,04)	0,051

Malgrat no s'observen diferències estadísticament significatives, cal fer a tenció a les 0 i especialment a les 72 hores, on es mostra una tendència a uns nivells menors de procalcitonina en els supervivents, tal i com s'observa també al diagrama de caixes anterior. Probablement la falta de significació és deguda a la gran dispersió de dades i sobretot a un tamany mostral petit.

ANÀLISI DE DADES APARELLADES

Una vegada no s'han demostrat diferències entre el grup de supervivents i no supervivents, s'analitza seguidament l'evolució de la procalcitonina com a dades aparellades:

S'ha estudiat el comportament de la dinàmica de la procalcitonina comparant els tres moments de determinació entre ells:

1. De les 0 a les 24 hores:

PROCALCITONINA (ng/mL)	Mitjana (desviació estàndard)	p
0h, mitjana (DE)	28,04 (32,10)	0,790
24h, mitjana (DE)	27,23 (31,05)	

No hi ha diferències significatives en l'evolució dels pacients entre les xifres de procalcitonina inicials i a les 24 hores.

2. De les 0 a les 72 hores:

PROCALCITONINA (ng/mL)	Mitjana (desviació estàndard)	p
0h, mitjana (DE)	28,21 (31,27)	0,001
72h, mitjana (DE)	15,81 (24,58)	

Per contra, sí que hi ha diferències significatives en l'evolució de la procalcitonina entre les 0 i les 72 hores.

3. De les 24 a les 72 hores:

PROCALCITONINA (ng/mL)	Mitjana (desviació estàndard)	p
24h, mitjana (DE)	24,99 (29,41)	0,001
72h, mitjana (DE)	15,81 (24,58)	

També s'observen doncs diferències significatives entre les 24 i les 72 hores.

ACLARIMENT DE PROCALCITONINA

Per tal d'estudiar el comportament de la dinàmica de la procalcitonina s'ha establert la creació d'una nova variable, l'aclariment o *clearance* de procalcitonina.

El concepte d' **aclariment o clearance de procalcitonina (Δ PCT)** s'obté a través de la següent fórmula:

$$\Delta PCT = \frac{PCT \text{ inicial} - PCT \text{ final}}{PCT \text{ inicial}}$$

Sent el valor positiu quan la procalcitonina augmenta, i negatiu si aquesta disminueix la seva concentració plasmàtica.

S'ha analitzat aquesta variable comparant entre les 0 i 24 hores i entre les 0 i 72 hores amb els següents resultats:

1. De les 0 a les 24 hores:

$$\Delta \text{PCT } 0 - 24\text{h} = \frac{\text{PCT } 0\text{h} - \text{PCT } 24\text{h}}{\text{PCT } 0\text{h}}$$

PROCALCITONINA (ng/mL)	NO supervivents	supervivents	p
$\Delta \text{PCT } 0-24$	-0,39	-2,22	0,535

No s'observen diferències significatives en l'aclariment de procalcitonina entre les 0 i 24 hores entre supervivents i no supervivents.

2. De les 0 a les 72 hores:

$$\Delta \text{PCT } 0 - 72\text{h} = \frac{\text{PCT } 0\text{h} - \text{PCT } 72\text{h}}{\text{PCT } 0\text{h}}$$

PROCALCITONINA (ng/mL)	NO supervivents	supervivents	p
$\Delta \text{PCT } 0-72$	-0,40	-0,32	0,755

Tampoc hi ha diferències significatives en l'aclariment de procalcitonina entre les 0 i 72 hores entre supervivents i no supervivents.

5.3 DETERMINACIÓ DELS FACTORS DE RISC

5.3.1 ANÀLISI MULTIVARIANT:

Analitzant les diferències en les variables i factors de risc entre supervivents i no supervivents s'han observat diferències significatives pel que fa a la saturació venosa central d'oxigen i lactat a les 6 hores.

Seguidament s'analitzen les *Odds ratio* per a cada un d'aquests factors amb un interval de confiança del 95%.

Factor de risc	OR	IC 95%	p
APACHE II	1,014	0,868 – 1,185	0,866
SvcO ₂ 6h	0,866	0,760 – 0,987	0,031
Lactat 6h	1,071	1,002 – 1,145	0,044

El model de regressió logística múltiple ajustat posa de manifest que el valor de l'APACHE II a l'ingrés és el que millor ajusta a les variables SvcO₂ 6h i lactat 6h, actuant com a factor de confusió, pel que pot ser utilitzat com a variable d'ajust per tal de valorar el possible efecte de la major gravetat a l'ingrés.

El que es pot observar és que la saturació venosa central d'oxigen a les 6 hores (SvcO₂ 6h) es comporta com a factor protector independent associat a la mortalitat als 28 dies, mentre que el lactat a les 6 hores es comporta com a factor de risc.

Per últim, prenent aquestes 3 variables més rellevants en el pronòstic, s'ha avaluat un model mitjançant l'estimació de l'àrea sota la corba (AUC) de la corba ROC amb uns valors d'AUC=0,768 amb un interval de confiança del 95% de 0,623 a 0,913, obtenint al combinar aquestes tres variables, un model amb un alt poder discriminatiu.

Després de l'anàlisi de dades on obtenim dos grups comparables de pacients, supervivents i no supervivents s'observen diferents fets.

Pel que fa a la gravetat de la sèpsia, s'observa que a major gravetat major és la mortalitat, sent en aquest estudi la mortalitat més elevada en els pacients amb xoc sèptic respecte als amb sèpsia greu. De la mateixa manera, a major puntuació en les escales de gravetat (en aquest cas SAPS II) a l'ingrés, també augmenta la mortalitat.

Pel que fa a les comorbiditats o característiques de base dels pacients, no s'han trobat diferències significatives en quant a mortalitat als 28 dies. El focus de la sèpsia, tractar-se de ser relacionat amb el medi sanitari o el resultat dels cultius tampoc ha influït en el desenllaç final.

Podem observar que alguns marcadors típicament utilitzats en la pràctica clínica hospitalària com són la febre, la leucocitosi i la proteïna C reactiva (PCR), en aquest cas no van ser discriminadors en quant a supervivència final. Febre i leucocitosi són paràmetres força inespecífics, mentre que la PCR, ben reconeguda com a biomarcador en la sèpsia, està subjecta a canvis respecte la inflamació, i per tant, no sempre estrictament relacionada amb la presència d'infecció [26,²⁷].

L'evolució de la saturació venosa central d'oxigen i lactat són clarament diferenciats entre el grup de supervivents i no supervivents. Ja a les 6h s'observen diferències significatives entre els dos grups de pacients. Es tracta de paràmetres que es relacionen doncs amb les mesures de ressuscitació intenses dutes a terme durant les primeres 6 a 24 hores dels pacients amb sèpsia greu o xoc sèptic, veient-se modificats els seus valors en funció de l'actuació a nivell de la correcció la macro i micro-hemodinàmia, resultat de produir-se canvis en l'oxigenació tissular [28]. Així doncs aquells pacients en què la saturació venosa central a les 6 hores s'ha aconseguit mantenir elevada, presentaran millor supervivència. Pel que fa al lactat, anirà disminuint en els pacients supervivents, signes de la seva favorable resposta a les mesures aplicades ²⁹.

Analitzant el comportament de la procalcitonina ens trobem amb una limitació important: fins fa poc s'utilitzava freqüentment una prova semiquantitativa, establint habitualment uns rangs entre <0,5ng/mL , 0,5-2ng/mL i >10ng/mL. En aquest estudi

s'ha utilitzat una prova quantitativa, fet que ha permès analitzar els resultats com a variable quantitativa, però degut al seu rang de valors elevat (amb valors extrems de fins a 100ng/mL), la dispersió de les dades resulta molt àmplia i de distribució no normal. L'anàlisi de dades doncs es pot haver vist afectat per un nombre final petit d'individus, pel que potser diferències que en aquest cas no han estat significatives però que mostren una tendència, podrien resultar-ho amb estudis amb un nombre major de pacients [30,31,32,33].

En quant a la dinàmica pròpia de la determinació de procalcitonina, cal destacar que segons els resultats obtinguts, els valors analitzant dades aparellades a les 0 i 24 hores no es modifiquen significativament, fet que es podria deure a una dinàmica més lenta, que explicaria que els canvis significatius s'observen a les 72 hores. La procalcitonina s'ha relacionat amb detecció inicial de la sèpsia, però també s'ha proposat com a marcador de l'evolució d'intervencions a més llarg termini que no pas la ressuscitació inicial, tal com és per exemple la resposta favorable a l'antibioteràpia.

Així doncs ens trobem davant dos tipus de biomarcadors que es comporten de forma diferenciada segons a què respon la seva dinàmica: lactat i saturació venosa central d'oxigen per a marcar el pronòstic durant les primeres hores i avaluar la resposta a la ressuscitació inicial, i per altra banda la procalcitonina, amb una resposta més global respecte la patologia de base causant de la sèpsia greu o xoc sèptic. Per tant, els valors de lactat i saturació venosa podran ser útils en les mesures com la regulació de la volèmia, el manteniment de l'hemodinàmia o les mesures de correcció de l'homeòstasi interna, per contra la procalcitonina s'ha proposat com a un biomarcador també vàlid per avaluar la resposta favorable a l'antibioteràpia [34], o bé ser d'utilitat en malalties amb gran activitat inflamatòria on cal diferenciar el moment d'infecció, com per exemple en el cas de les pancreatitis [35].

En aquets sentit, determinar l'aclariment o *clearance* de procalcitonina en aquest treball no ha resultat una variable significativa per al pronòstic de supervivència, malgrat caldria probablement avaluar-ho amb un nombre major de pacients, ja que alguns treballs [36,37] han apuntat que aquest paràmetre podria tenir-hi relació.

Finalment, s'ha aconseguit un model prenent com a variables principals la saturació venosa i lactat a les 6 hores, que constitueixen un factor de protecció i de risc respectivament, i que ajustats per la gravetat a l'ingrés mitjançant l'APACHE II

mostra un alt poder discriminatiu per al pronòstic de mortalitat als 28 dies. Aquests dos paràmetres han estat ja identificats com discriminators, amb algunes discussions sobre quin individualment podria ser de més interès [38].

En conclusió, la sèpsia segueix sense tenir un biomarcador *gold standard* únic, tant per al diagnòstic, pronòstic, seguiment com finalment desenllaç dels pacients. Per aquesta raó no es pot avaluar un sol tipus de biomarcador, sinó una suma d'ells, que, sempre en concordança amb l'evolució clínica, serà el que ajudarà al maneig clínic [39].

S'han estudiat les els principals biomarcadors, observant-se que no hi ha diferències entre les determinacions de febre, leucòcits i PCR entre supervivents i no supervivents. Pel que fa a la saturació venosa central d'oxigen, aquesta mostra diferències significatives a les 6 hores en la supervivència, sent major en els supervivents. Pel que fa al lactat, també mostra diferències significatives tant a les 6 com a les 24 hores, sent menor en els supervivents. Per últim, malgrat la procalcitonina no mostra diferències significatives, sembla que tendeix a ser menor en els supervivents a les 72 hores.

Estudiant la dinàmica dels biomarcadors, destaca que saturació venosa central i lactat són de ràpida modificació, atenent probablement a la resposta a les mesures de ressuscitació inicials. La procalcitonina presenta una dinàmica més lenta, on sembla que a partir de les 72 hores podria mostrar diferències, fet que podria estar més associat a l'evolució global de la infecció, com per exemple com a resposta favorable a l'antibioteràpia.

En conjunt, les variables amb més poder discriminatiu en quant a supervivència han estat les determinacions de lactat i saturació venosa central a les 6 hores.

1. Esteban A, Frutos-Vicar F et al. *Sepsis incidence and outcome: contrasting intensive care unit with the hospital ward*. Rit Care Med. 2007;35:1284-1289.
2. Dellinger RP, Levy MM et al: *Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008*. Crit Care Med. 2008; Jan;36(1):296-327.
3. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, et al. *The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis*. Intensive Care Med. 2010;36:222–231.
4. Levy MM, Fink MP, et al.: *International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS*. Intensive Care Med. 2003; Apr;29(4):530-538.
5. Marshall JC, Vincent JL, Fink MP, Cook DJ et al. *Measures, markers and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 2000*. Crit Care Med. 2003;31:1560-1567.
6. Póvoa P, Salluh JI. *Biomarker-guided antibiotic therapy in adult critically ill patients: a critical review*. Ann Intensive Care. 2012 Jul 23;2(1):32.
7. Pierrakos C, Vincent JL: *Sepsis biomarkers: a review*. Crit Care 2010, 14:R15.
8. Pepys MB, Hirschfield GM: *C-reactive protein: a critical update*. J Clin Invest 2003,111:1805–1812.
9. Povoá P: *C-reactive protein: a valuable marker of sepsis*. Intensive Care Med 2002,28:235–243.
10. Rivers E. *Mixed vs central venous oxygen saturation may be not numerically equal, but both are still clinically useful*. Chest. 2006 Mar;129(3):507-8.

-
11. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J et al. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. *Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock*. N Engl J Med. 2001 Nov 8;345(19):1368-77.
 12. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G et al. *Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock*. Crit Care Med. 2004 Aug;32(8):1637-42.
 13. Wanner GA, Keel M, Steckholzer U, Beier W, Stocker R, Ertel W. *Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients*. Crit Care Med. 2000 Apr;28(4):950-7.
 14. Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, Brunkhorst R. *Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock*. Intensive Care Med. 2000 Mar;26 Suppl 2:S148-52.
 15. Reinhart K, Karzai W, Meisner M. *Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection*. Intensive Care Med 2000, 26:1193–1200.
 16. Meisner M, Lohs T, Huettemann E, Schmidt J, Hueller M, Reinhart K. *The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function*. Eur J Anaesthesiol. 2001 Feb;18(2):79-87.
 17. Amour J, Birenbaum A, Langeron O et al. *Influence of renal dysfunction on the accuracy of procalcitonin for the diagnosis of postoperative infection after vascular surgery*. Crit Care Med. 2008 Apr;36(4):1147-54.
 18. Meisner M, Schmidt J, Hüttner H, Tschaikowsky K. *The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function*. Intensive Care Med. 2000 Mar;26 Suppl 2:S212-6.

-
19. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F et al. PRORATA trial group. *Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial*. Lancet. 2010 Feb 6;375(9713):463-74.
 20. Kollef MH. *Will procalcitonin reduce antibiotic use in intensive care?* Lancet. 2010 Feb 6;375(9713):435-6.
 21. Jensen JU, Hein L, Lundgren B et al. Procalcitonin And Survival Study (PASS) Group. *Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial*. Crit Care Med. 2011 Sep;39(9):2048-58.
 22. Charles PE, Tinel C, Barbar S, Aho S et al. *Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome*. Crit Care. 2009;13(2):R38. Epub 2009 Mar 16.
 23. Tschaikowsky K, Hedwig-Geissing M, Braun GG, Radespiel-Troeger M. *Predictive value of procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein for survival in postoperative patients with severe sepsis*. J Crit Care. 2011 Feb;26(1):54-64.
 24. Christ-Crain M, et al. *Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study*. Crit Care 2005; 9:R816-R824.
 25. Nguyen HB, Corbett SW et al. *Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality*. Crit Care Med. 2007;35:1105-1112.
 26. Mierzchala M, Krzystek-Korpacka M, Gamian A, Durek G. *Quantitative indices of dynamics in concentrations of lipopolysaccharide-binding protein (LBP) as prognostic factors in severe sepsis/septic shock patients--comparison with CRP and procalcitonin*. Clin Biochem. 2011 Apr;44(5-6):357-63.
 27. Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuardi A, Bellomi D, Sgarbi L. *Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction*. Crit Care. 2004 Aug;8(4):R234-42.

-
28. Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, et al. *Hemodynamic variables related to outcome in septic shock*. Intensive Care Med. 2005;31:1066-107.
 29. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S et al. *Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial*. JAMA. 2010 Feb 24;303(8):739-46.
 30. Karlsson S, Heikkinen M, Pettilä V et al. *Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study*. Crit Care. 2010;14(6):R205.
 31. Becker KL, Snider R, Nylen ES. *Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations*. Crit Care Med. 2008 Mar;36(3):941-52.
 32. Ruiz-Alvarez MJ, García-Valdecasas S, De Pablo R, Sanchez García M et al. *Diagnostic efficacy and prognostic value of serum procalcitonin concentration in patients with suspected sepsis*. J Intensive Care Med. 2009 Jan-Feb;24(1):63-71.
 33. Bloos F, Marshall JC, Dellinger RP, Vincent JL, Gutierrez G, Rivers E et al. *Multinational, observational study of procalcitonin in ICU patients with pneumonia requiring mechanical ventilation: a multicenter observational study*. Crit Care. 2011;15(2):R88.
 34. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. *Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis*. Crit Care Med. 2006 Jul;34(7):1996-2003.
 35. Rau B, Steinbach G, Baumgart K, Gansauge F, Grünert A, Beger HG. *The clinical value of procalcitonin in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis*. Intensive Care Med. 2000 Mar;26 Suppl 2:S159-64.
 36. Suberviola, B.; Castellanos-Ortega, A.; González-Castro, A.; García-Astudillo, L.A.; Fernández-Miret, B. *Valor pronóstico del aclaramiento de procalcitonina, PCR y leucocitos en el shock séptico*. Med Intensiva. 2012;36:177-84.

-
37. Wolff M, Bouadma L. *What procalcitonin brings to management of sepsis in the ICU.* Crit Care. 2010;14(6):1007.
 38. Jones AE, Shapiro N, Trzeciak S et al. *Lactate Clearance vs Central Venous Oxygen Saturation as Goals of Early Sepsis Therapy: A Randomized Clinical Trial.* JAMA. 2010 February 24; 303(8): 739–746.
 39. Rivers EP, Elkin R, Cannon CM. *Counterpoint: should lactate clearance be substituted for central venous oxygen saturation as goals of early severe sepsis and septic shock therapy? No.* Chest. 2011 Dec;140(6):1408-19.